

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE
DIRECTEUR : PROFESSEUR B. WIKI

Contribution à l'étude de l'action du dial associé au pyramidon

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

EDMOND TROTTET

MÉDECIN-DENTISTE, DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE

THÈSE 71

1931

GENÈVE
IMPRIMERIE SONOR S.A.
Rue du Stand, 42

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE
DIRECTEUR : PROFESSEUR B. WIKI

Contribution à l'étude de l'action du dial associé au pyramidon

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

EDMOND TROTTET

MÉDECIN-DENTISTE, DIPLOMÉ DE LA CONFÉDÉRATION SUISSE

THÈSE 71

GENÈVE
IMPRIMERIE SONOR S. A.
Rue du Stand, 42

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur B. Wiki, autorise l'impression de la thèse présentée par Monsieur Edmond Trottet, intitulée : Contribution à l'étude de l'action du dial associé au pyramidon ; sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 février 1931.

LE DOYEN,

EUG. BUJARD.

A mes Parents.

Nous témoignons notre profonde gratitude à Monsieur le Professeur B. Wiki pour l'aide précieuse et toujours encourageante apportée au cours de nos recherches.

Nos remerciements vont aussi à Madame Jichlinski, dont l'amabilité et la complaisance ont également contribué à faciliter notre travail.

Contribution à l'étude de l'action du dial associé au pyramidon

RECHERCHES PHARMACOLOGIQUES SUR L'ASSOCIATION DE DEUX MÉDICAMENTS

Les études relatives à l'action de médicaments associés ne datent pas de très longtemps et pourtant elles présentent un grand intérêt, car il est certain qu'il n'est pour ainsi dire jamais possible de prévoir d'une manière absolue les effets résultant d'une combinaison de deux ou plusieurs médicaments.

Dans la seconde partie du XIX^{me} siècle et au début du XX^{me} siècle, les recherches pharmacodynamiques portaient presque exclusivement sur l'action des corps purs et de composition constante.

Ces recherches ont offert au médecin une quantité extrêmement grande de nouveaux médicaments ; mais, en même temps, des principes actifs connus depuis très longtemps ont été l'objet d'investigations plus approfondies et les découvertes très importantes résultant de ces efforts ont incité certains cliniciens d'abandonner presque complètement l'usage des drogues, que l'on peut considérer comme des combinaisons naturelles, et d'utiliser presque exclusivement des corps simples.

En jetant un regard rétrospectif sur l'histoire de la thérapeutique, nous voyons que, dès l'antiquité, en plus des simples on aimait à employer des combinaisons médicamenteuses ; cette idée, rationnelle en elle-même, a été parfois poussée jusqu'à l'absurde, par exemple lorsque des thériaques, des orviétans furent introduits dans la matière médicale, mélanges auxquels l'imagination populaire attribuait des vertus extraordinaires ; dans leur composition, diverse et compliquée, entraient, outre une multitude de plantes, parfois même des produits

plus ou moins répugnants, d'origine animale. A la longue, le discrédit tomba sur ces préparations par trop compliquées ; elles furent peu à peu abandonnées.

Depuis une trentaine d'années environ, l'on a réintroduit dans la thérapeutique courante certains mélanges, parfois assez complexes, mais dont l'origine est infiniment plus scientifique.

En effet, des recherches combinées de pharmacodynamistes et de cliniciens ont abouti à des conceptions nouvelles dont l'industrie chimique s'est emparée pour nous doter d'une quantité invraisemblable de combinaisons médicamenteuses.

Ainsi, l'on a étudié l'action de mélanges de médicaments de même nature, ou de constitution différente, mais ayant des propriétés physiologiques comparables.

Nous pouvons citer entre autres les travaux datant de plus de cinquante ans qu'ont exécutés sur l'anesthésie mixte Claude Bernard, Dastre et Morat, Périer, Richelot en France, Nussbaum, Billroth en Allemagne ; plus récemment, Schneiderlin, Fühner ont poursuivi des recherches semblables.

Parmi ces travaux les plus remarquables, nous devons mentionner les recherches du professeur Bürgi, de Berne, et de ses collaborateurs ; dès 1910, il entreprit des expériences systématiques dans le domaine des mélanges des médicaments, expériences continuées jusqu'à ces dernières années.

De ses nombreux résultats, il a réussi à dégager une théorie, connue partout sous le nom de « loi » ou « règle » de Bürgi, et que lui-même a formulée de la manière suivante :

Quand ils sont combinés, deux médicaments appartenant au même groupe pharmacologique et ayant des points d'attaque semblables, additionnent leurs effets.

Ont-ils, au contraire, des points d'attaque différents¹ leurs effets sont renforcés (potentialisés) ; l'effet total de la combinaison dépasse alors la somme des effets individuels.

Zunz parle alors dans ce cas-là d'une « synergie renforçatrice », et, dans le cas d'addition simple, d'une « synergie additive ». La synergie est l'action simultanée des différentes substances de la combinaison sur une fonction organique définie.

Nous donnons quelques exemples empruntés à un travail

¹ Explication de ces termes sera donnée à la page 7.

du professeur Bürgi, paru dans le « Medizinische Klinik » 1926, n° 22, page 833. Tout d'abord, une première série de médicaments à action semblable et ayant le même point d'attaque :

1. Les narcotiques de la série grasse.
2. Les méthylxanthines (caféine, théobromine et théocine).
3. Les tropéïnes (atropine, hyoscyamine, scopolamine).
4. Les sels diurétiques.
5. Les dérivés de l'anthracène.

Puis, une deuxième série, plus longue, de médicaments à action semblable, mais avec des points d'attaque différents :

1. Les narcotiques de la série grasse + scopolamine.
2. La morphine + scopolamine.
3. La morphine + narcotiques.
4. Le véronal + pyramidon.
5. La quinine + antipyrine.
6. L'atropine + cocaïne.
7. La physostigmine + pilocarpine.
8. Méthylxanthines + sels diurétiques.
9. Les remèdes utéro-moteurs.

Les diverses combinaisons dans les cinq groupes de la première série produisent des effets à valeur additive (synergie additive¹) ; celles de la seconde, des effets à valeur renforcée (synergie renforçatrice²).

Le professeur Bürgi suppose que dans les cas de synergisme additif, les deux médicaments introduits simultanément dans l'organisme agissent de la même manière sur les mêmes cellules¹ ; dans le cas de synergisme renforçateur sur des cellules différentes, soit sur des endroits différents d'une même cellule, soit encore sur des substances différentes d'une même cellule².

Les explications données sur les causes du renforcement d'action sont très nombreuses. Certains auteurs estiment que ce serait une question de solubilité : un des médicaments faciliterait la pénétration d'un autre au lieu d'action élective, en apportant des modifications à la perméabilité cellulaire. Dans d'autres cas, la première substance sensibiliserait une partie

¹ Points d'attaque semblables.

² Points d'attaque différents.

de l'organisme vis-à-vis de la deuxième substance, où elle ferait naître une modification de la tension superficielle.

D'autres travaux importants également sont ceux de Løwe et de ses élèves, en Allemagne. Dans trois travaux, datant de juin 1926, Løwe étudia, en collaboration avec E. Kaer, les variations des effets des combinaisons : véronal avec de l'anti-pyrine, ou du pyramidon ou de la phénacitine.

Il nous paraît intéressant d'en donner les conclusions : L'effet toxique des trois combinaisons démontre qu'il existe une certaine action antagoniste entre les corps envisagés. Les effets paralysants sont nettement renforcés pour le véronal-phénacitine, diminués par contre pour la combinaison de véronal avec un dérivé du pyrazolon.

Les animaux utilisés étaient des cobayes, à qui l'administration simultanée des deux substances, suspendues dans un enrobage de gomme arabique, se faisait à l'aide d'une sonde stomacale. Ce procédé pouvait avoir une influence sur la rapidité de l'absorption.

Dans certaines expériences, des doses dépassant la dose toxique moyenne ont pu être introduites sans entraîner la mort. Nous verrons que nos expériences arrivent partiellement au même résultat.

M. le Professeur Wiki nous a engagés à entreprendre une série de recherches sur l'effet du Dial associé au pyramidon, travail dont nous donnons connaissance dans les chapitres suivants.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Pour nos recherches, nous n'avons utilisé que des lapins, auxquels nous avons injecté en premier lieu soit le Dial sodique (dorénavant, quand nous parlons de Dial, il est sous-entendu qu'il s'agit de Dial sodique), soit le Pyramidon seul. Le Dial sodique fut mis gracieusement à notre disposition par la Société pour l'Industrie chimique de Bâle « Ciba ». — Nous profitons de l'occasion pour leur exprimer toute notre reconnaissance.

Nous n'avons pas étudié personnellement le Dial au kymographion ; les résumés qui suivent sont extraits d'observations

faites sur ce corps, par M. le Professeur Wiki, il y a quelques années, et qu'il a très aimablement mises à notre disposition.

Dans ces trois expériences, les injections étaient chacune de 2 cg Dial par kilo.

Expérience N° 1 (lapin de 2 kg. 750).

Après la seconde injection, la pression s'élève légèrement de 106 au début à 118 mm. : le pouls ralentit, 264 à 228, ainsi que la respiration, de 75 à 48.

Jusqu'à la dose de 6 cg D. par kg., après chaque injection, le lapin se débat quelque peu. La pression très ondulante continue à baisser régulièrement et, à la disparition du réflexe cornéen, 14 cg D., elle atteint 100 mm.

La respiration continue à ralentir et disparaît avec la dose de 18 cg D. par kg. La pression, les pulsations et la respiration ont diminué jusqu'à l'arrêt de la respiration d'une manière très régulière. Pression : 92, pulsations : 204.

Expérience N° 2 (lapin de 1 kg. 130).

A la dose de 10 cg D. par kg., la pression est restée à peu près stationnaire, de +95 à 92, les pulsations de 276 à 228, la respiration a quelque peu ralenti, +47 à 35. Le réflexe cornéen est déjà diminué : le lapin dort profondément, sans aucun mouvement.

Le réflexe cornéen disparaît avec 16 cg D. par kg., la pression est presque sans changement, le pouls et la respiration ont encore ralenti, 204 et 13.

20 cg Dial par kg. arrêtent la respiration ; pression 88 mm., pulsations 192.

Expérience N° 3 (lapin de 1 kg. 670).

Avec 8 cg Dial par kg., le lapin dort. La polypnée du début fait place à une respiration assez lente (48) : la pression reste stationnaire : ± 100 ; les pulsations ont ralenti, de +250 à 210.

La dose de 16 cg D. par kg. supprime le réflexe cornéen.

La pression baisse régulièrement (81) ; les pulsations s'accélèrent (258) ; la respiration ralentit (36).

La respiration spontanée cesse à la dose de 28 cg Dial par kg. : pression : 49 ; pulsations : 229.

Dans ces trois expériences, où la pression fut enregistrée, deux fois les doses mortelles sont assez semblables, une fois considérablement plus élevée ; mais la marche de l'intoxication est assez uniforme. Le sommeil anesthésique que l'on décide par l'abolition du réflexe cornéen, est produit sensiblement par des doses semblables, environ 16 cg. ; le sommeil ordinaire, avec la moitié de cette dose ; la pression reste à peu près stationnaire ; dans les deux premières expériences, le pouls ralentit très régulièrement jusqu'à l'arrêt de la respiration ; la troisième montre un ralentissement au début, et ensuite une accélération temporaire. La respiration ralentit très régulièrement chez les trois lapins.

Dans les deux premiers cas, la pression, au moment de l'arrêt de la respiration, était encore d'environ 85 % de la pression initiale ; dans le troisième cas, le lapin, très résistant, montre au moment où il avait reçu les doses mortelles pour les deux premiers, une pression très analogue. Ayant survécu longtemps, et succombé à une dose de 50 %, environ plus forte que celle des deux premiers, ce dernier lapin a vu sa pression diminuer à 50 % de sa valeur initiale.

Dans ces trois expériences, la dose mortelle de Dial fut donc 18 cg., 20 cg. et 28 cg. par kg.

Un lapin, chez lequel nous avons étudié l'action du Dial sans l'aide du kymographion, mourut à la dose de 22 cg. Dial par kg., ce qui concorde avec les doses mortelles précédentes. Une expérience faite dernièrement par un collègue et exécutée exactement dans les mêmes conditions au kymographion, donnait 22 cg. comme dose mortelle.

La dose moyenne mortelle des cinq expériences est donc de 22 cg. de Dial par kg.

La dose toxique de 7 cg. de Dial par kg., indiquée par Ferdinand Flury et Franz Zernik, de Würzburg (in Emil Abderhalden's *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden* « Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere », Lieferung 271. 1928, page 1342) est certainement trop faible.

Pour le Pyramidon seul, nous avons déterminé nous-même les doses toxiques avec des lapins reliés au kymographion, et également avec d'autres lapins simplement attachés sur un plateau de Malassez.

Voici exposés les différents faits observés lors de ces expériences :

Expérience N° 1.

Chez le premier lapin : Sous l'influence des premières injections (0.5 cg. P. par kg.), le lapin reste remarquablement calme, la pression monte de 106 à 116, le pouls s'accélère de 252 à 288 ; la respiration ralentit de 62 à 35.

Le maximum de la pression est atteint après l'introduction de 2 cg. P. par kg. ; le comportement du lapin ne changeant pas, les réflexes paraissent normaux.

Après 6 cg. P. par kg., la pression est environ à 115. Nous injectons ensuite 1 cg. P. par kg. toutes les trois minutes. Ayant reçu 12 cg. P. par kg. dans l'espace d'une heure, le lapin devient un peu plus excitable, la pression est environ celle du début, ainsi que le nombre des pulsations ; la respiration reste ralentie : ± 36 .

A la dose de 22 cg. P. par kg., survient une hyperexcitabilité de plus en plus prononcée : apparition de secousses ; les réflexes sont exagérés ; la pression est restée normale, mais le pouls a un peu ralenti ; la respiration est plus rapide sans atteindre le chiffre primitif.

28 cg. P. provoquent une crise convulsive violente, durant 25 secondes environ, puis la pression monte, le pouls s'accélère, la respiration devient rapide et, finalement, elle est troublée et rendue incomptable par des secousses nombreuses.

Les injections subséquentes produisent de nouveaux accès convulsifs qui troublent fortement le cœur et arrêtent la respiration (32 cg. P. par kg.) ; la pression est alors à ± 115 , et les pulsations à 152.

Expérience N° 2.

Nous avons injecté tout d'abord, pour les dix premières injections, une solution de Pyramidon à 1 %, puis une solution à 4 %.

Les trois premières injections font baisser la pression, assez élevée au début (+ 120), pression peut-être factice), à + 102 mm. ce qui semble être la pression normale : le pouls ralentit fortement, de 295 à 180.

Sous l'influence des injections suivantes, la pression remonte, et cette ascension s'observe jusqu'à 10 cg. P. par kg. (130 mm.) : les pulsations s'accélèrent : - 220 : la respiration polypnéïque au début se maintient rapide : - 80. Le lapin devient hyperexcitable.

Les secousses convulsives font leur apparition aux doses de 12 cg. à 14 cg. P. par kg. : la pression se maintient entre 120 et 135, le pouls est devenu rapide : 240.

La dose de 18 cg. P. par kg. produit un accès convulsif très violent, durant 35 secondes : des secousses incessantes plus ou moins marquées s'intercalent entre les accès convulsifs : la pression monte momentanément à 168, pour redescendre de suite à 102 mm.

Les injections suivantes produisent de nouveaux accès convulsifs, des secousses et des arrêts momentanés de la respiration.

40 cg. P. par kg. arrêtent définitivement la respiration. Pression, 105, à ce moment.

Deux autres lapins injectés de Pyramidon seul et attachés, furent tués, l'un avec 34 cg. P. par kg., l'autre avec 36 cg. P. par kg. Tous deux passèrent par les mêmes stades que les deux précédents, c'est-à-dire : hyperexcitabilité, secousses accès convulsifs et arrêt de la respiration.

La dose toxique moyenne pour le Pyramidon est donc 35,5 cg. par kg.

Les quatre expériences montrent une uniformité de la marche de l'intoxication très évidente. Les doses mortelles minima et maxima sont dans la proportion de 4 à 5.

Dans les premières expériences où la pression a été enregistrée, elle monte de 12 %, se maintient à ce niveau un certain temps et ne tombe que de très peu au moment où le centre respiratoire cesse de fonctionner.

Les convulsions qui apparaissent, la première fois avec 28 cg. P. par kg., la seconde avec 18 cg. P. par kg., sont au début espacées, puis se rapprochent et deviennent permanentes.

L'abolition de la sensibilité cornéenne ne se constate que peu de temps avant la mort.

Après avoir déterminé les doses nécessaires avec le procédé choisi, pour mettre en évidence les faits principaux de la pharmacodynamie de ces deux substances, nous avons entrepris nos recherches proprement dites.

Dans une première série d'expériences, d'ailleurs la plus courte, les lapins étaient attachés sur un plateau de Malassez, en position dorsale, trachéotomisés et reliés au kymographion de Ludwig ; dans l'autre série de beaucoup la plus importante, soit par le nombre des expériences, soit par la diversité des mélanges, les lapins étaient attachés également sur un plateau de Malassez et trachéotomisés, mais l'enregistrement de la pression et de la respiration fut laissé de côté.

Les solutions de Dial, de Pyramidon, ou les mélanges de ces deux substances, étaient introduits dans l'organisme du lapin par le bout central de l'artère fémorale droite, mise à nu dans le triangle de Scarpa.

La quantité de Pyramidon introduite à chaque injection de nos mélanges fut toujours de 2 cg. par kg., et les injections se succédaient environ toutes les deux ou trois minutes.

Nous avons fait, avec l'appareil de Ludwig, des recherches exclusivement avec des mélanges dans lesquels la proportion respective de Dial et de Pyramidon allaient de 1 : 1 jusqu'à 1 : 7. Nous indiquerons, dorénavant, le Pyramidon et le Dial, respectivement, par les lettres P et D.

Nous donnons ci-dessous les procès-verbaux de ces sept expériences :

1 D : 1 P.

Mélange 1 partie de Dial pour 1 partie de Pyramidon (1 D : 1 P). Les premières injections produisent une légère diminution de la pression $\pm$ 114 à 95 et une augmentation du nombre des pulsations, 234 à 276 ; la respiration reste polypnéïque.

Après 21 minutes, quand le lapin avait reçu 10 cg. par kg., la pression, descendue d'abord à 88 mm., remonte un instant faiblement pour redescendre régulièrement bientôt après ; les

pulsations atteignent le chiffre maximum de 330 à 8 cg. par kg. puis se stabilisent à ± 300 .

A la dose de 16 cg. de Dial et de Pyramidon par kg., la respiration a fortement ralenti (36), et la pression est à 88 mm.

Les injections suivantes, jusqu'à l'arrêt de la respiration, produisent une descente pas très accentuée mais continue des courbes de la pression et du pouls.

Le réflexe cornéen disparaît avec les doses de 17 cg. aa. par kg. (Pression 82 mm., Pulsations 288, respiration 24.)

La respiration cesse avec 25 cg. de chacune des deux substances, la pression est à 47 mm. et le pouls à 216.

Pendant toute cette expérience, le lapin fut remarquablement calme, ne présentant aucun accès convulsif.

1 D : 2 P.

La chute de la pression se présente très régulière jusqu'à la disparition du réflexe cornéen qui se produit aux doses de 24 cg. D. et de 48 cg. P. par kg. ; cet abaissement de la pression de 94 à 38 mm. ne persiste pas, car la pression remonte d'abord pour redescendre à 47 au moment de l'arrêt de la respiration. Les doses mortelles sont de 26 cg. D. et 52 cg. P. par kg. Le pouls a ralenti de $+ 300$ à ± 210 . Aucune convulsion n'a été constatée au cours de cette expérience.

1 D : 3 P.

Dans cette expérience, exceptionnellement 3 cg. P. par kg. furent injectés chaque fois.

La pression, tout en baissant d'une façon continue de 100 à 56 mm., montre de grandes ondulations qui disparaissent peu à peu.

Les pulsations, qui sont de 294 au début, atteignent avec les doses 5 cg. D. et 15 cg. P. le chiffre maximum de 318 et se maintiennent à plus de 300 pendant 27 minutes.

Au moment de la suppression du réflexe cornéen (15 cg. D. et 45 cg. P. par kg.) la pression est à 58 mm., les pulsations à 294 et la respiration, polypnéique au début, n'est plus qu'à 38. La pression continue à baisser et atteint le minimum de

50 mm. juste après l'abolition du réflexe cornéen, puis remonte à 60 mm. quelques minutes avant la suppression de la respiration qui se produit avec 21 cg. D. et 63 cg. P. par kg.

Le lapin n'a convulsé à aucun moment ; il fut calme puis inerte, comme dans les expériences précédentes.

1 D : 4 P.

La pression (± 100 mm. au début) descend très régulièrement et atteint 43 mm. au moment de la disparition du réflexe cornéen (10 cg. D. et 40 cg. P. par kg.). Le pouls à cet instant est rapide : 228, chiffre plus élevé que lors de la première injection, mais au-dessous du maximum 252, obtenu aux doses de 5 cg. D. et 20 cg. P. par kg : 10 cg. D. et 40 cg. P. par kg. suppriment le réflexe cornéen.

La respiration, normale au début, devient très rapide au cours des premières injections (+ 100), se ralentit et atteint 35.

18 cg. D. et 72 P. par kg. font apparaître de petites secousses isolées suivies de convulsions faciales qui ne se reproduisent plus. Les secousses seules persistent, isolées au début, elles se rapprochent de plus en plus jusqu'au moment de l'arrêt de la respiration. La pression qui avait atteint le minimum de 31 mm. remonte légèrement. Respiration, 22. 21 cg. D. et 84 cg. P. par kg. produisent la mort ; la pression est à 45 mm, le pouls à 168.

1 D : 5 P.

La pression est d'abord très ondulante (± 90 à 79 mm.) ; avec la dose de 1,6 cg. D. et 8 cg. P. par kg., elle atteint 100 mm. ; la respiration très ralentie au début, 30, s'accélère à 44.

Les pulsations de ± 250 , diminuent à 216 à la dose de 4 cg. D. et de 20 cg. P. par kg.

De petites secousses puis de faibles convulsions faciales font leur apparition ; les doses sont alors de 4,40 cg. D. et de 22 cg. P. par kg. ; le lapin bave, grince des dents ; la pression est toujours très ondulante, 49 à 74 mm., mais montre une tendance à la baisse.

Le réflexe cornéen disparaît avec 8 cg. D. et 40 cg. P. par kg., la pression ondule toujours, 50 à 62, le pouls est à 204, la respiration à 37.

Des secousses parcourent le lapin, puis les convulsions faciales réapparaissent momentanément, à 18,4 cg. D. et 92 cg. P. par kg. Jusqu'à la mort, le lapin est relativement calme pendant de longues périodes interrompues parfois par des secousses.

Avec 22 cg. D. et 110 cg. P. par kg., la pression se stabilise à 42 mm., le nombre des pulsations diminue d'une manière régulière et tombe à 132, ainsi que la respiration (12 p. min.).

La respiration cesse avec 23,60 cg. D. et 118 cg. P. par kg., pression 45 mm., pulsations, 132.

1 D : 6 P.

La pression initiale, basse par suite d'une hémorragie accidentelle, ondule de 78 à 90 mm. ; les pulsations sont au nombre de 234 à 240 ; la respiration est polypnéïque, > 110 .

Avec 2 cg. D. et 12 cg. P. par kg., les ondulations de la pression disparaissent, la pression baisse de 88 à 78. Les pulsations s'accélèrent, 246 ; la respiration demeure à 110.

Les convulsions faciales, précédées de secousses générales, se déclanchent avec 6 cg. D. et 36 cg. P. par kg. La pression tombe à 50 mm., pour remonter presque immédiatement après à 77 mm. Pulsations, 246 ; la respiration est toujours rapide, 82. Les convulsions ne se reproduisent plus, mais de temps à autre quelques secousses apparaissent.

Le réflexe cornéen s'affaiblit et disparaît avec 7,33 cg. D. et 44 cg. P. par kg.

La pression, ensuite, est très irrégulière ; les pulsations se ralentissent (198), et les mouvements respiratoires s'espacent finalement d'une manière uniforme.

L'arrêt de la respiration se produit avec 17 cg. D. et 102 cg. P. par kg. ; la pression est alors à 72 mm. et le pouls à 198.

1 D : 7 P.

La pression, également très ondulante, se stabilise déjà à partir de la 5^{me} injection : 1,44 cg. D. et 10 cg. P. par kg, 92

mm. ; la respiration, de $\pm$ 80, tombe à 57 ; les pulsations de 246, passent momentanément à 198.

3,168 cg. D. et 22 cg. P. par kg. produisent de temps en temps des secousses : la pression est à 83 mm. ; pouls 240 ; la respiration s'accélère et arrive à 70.

Des convulsions faciales apparaissent avec 3,456 cg. D. et 24 cg. P. par kg. : la pression tombe à 50 mm. mais remonte aussitôt à $\pm$ 100.

Les convulsions se rapprochent, se produisent environ toutes les minutes. La pression est très ondulante, $\pm$ 90, pouls 294 ; la respiration est rapide et très régulière. Le lapin salive et larmoie.

7,77 cg. D. et 54 cg. P. par kg. produisent la disparition du réflexe cornéen, les secousses succèdent alors aux accès convulsifs et ne s'arrêtent qu'avec la disparition de la respiration. Pression : $\pm$ 90, pouls : 282-288, respiration : 55.

Puis, à la suite de nouvelle injections, la pression tombe à 69, les pulsations à 198, la respiration se ralentit, et finalement elle s'arrête : 18,56 cg. D. et 122 cg. P. par kg. ; pression : 70 ; pouls : 198.

Ces mêmes mélanges ont été utilisés chez 8 lapins observés sans l'aide du kymographion.

Enfin, 24 mélanges allant de 1 D. : 1,5 P. jusqu'à 1 D. : 350 P. ont été expérimentés sur 45 lapins, dont la pression ne fut pas enregistrée.

Nous disposons donc de 60 expériences faites avec 31 mélanges différents, pour établir la toxicité de ces solutions.

TOXICITÉ

Tout d'abord, nous donnerons sous forme de tableau les quantités de Dial et de Pyramidon (en centigrammes par kilo d'animal) qui ont amené la mort de nos 60 lapins. Ce tableau comprend toutes nos expériences faites avec ou sans enregistrement de la pression et de la respiration.

Nous discuterons ensuite ces chiffres et nous en dégagerons, si possible, certaines idées générales.

Tableau des doses toxiques I.

Mélanges		Poids du lapin en kg.	Mort par arrêt de la respiration à la dose, en centigrammes par kilo, de	
			Dial	Pyramidon
Di.	Pyr.			
1	1	2.700 *	25	25
		1.720	24	24
1	1,5	2.200	24	36
1	2	2.470 *	26	52
		1.970	23	46
		2.850	14	28
1	3	2.300 *	21	63
		2.600	20	60
1	4	1.500 *	21	84
		2.400	23	92
1	5	1.400 *	23,60	118
		2.000	25,80	129
1	6	2.000 *	17	102
		2.300	21	126
1	7	2.100 *	17,40	122
		2.200	25,71	180
1	8	1.870	22,25	178
1	10	2.250	11	110
		2.630	13,60	136
		2.200	17,80	178
1	12	2.250	13,50	162
		2.180	13,83	166
1	14	2.380	10,42	146
1	17	2.000	12,82	218
1	20	2.520	7,40	148
1	25	2.000	3,45	86
		1.600	7,52	188
		2.400	6,40	160
1	30	2.200	3,30	100

* Les astérisques indiquent les expériences faites au Kymographion.

Tableau des doses toxiques I (suite)

Mélanges		Poids du lapin en kg.	Mort par arrêt de la respiration à la dose, en centigrammes par kilo, de	
			Dial	Pyramidon
D	P			
1	: 35	2.850	4,22	148
		2.620	1,20	48
1	: 40	1.550	3,05	122
		1.450	2,05	82
1	: 45	1.740	2,22	100
		1.970	0,60	30
1	: 50	1.750	3,40	170
		2.630	2,24	112
1	: 60	1.950	2,40	144
		1.800	2,66	160
		1.450	0,32	26
1	: 80	1.500	2,22	178
		1.400	0,30	24
1	: 100	2.000	1,84	184
		1.700	1,22	122
		1.940	0,20	24
		2.440	0,31	38
1	: 120	2.150	0,26	32
		2.300	0,16	20
		2.500	0,25	30
		2.850	0,70	98
1	: 140	1.750	1,21	170
		2.460	0,18	26
		2.400	0,21	30
1	: 160	2.400	0,43	70
1	: 180	2.350	0,21	38
1	: 200	2.140	0,19	38
1	: 250	2.780	0,096	24
1	: 300	1.900	0,14	42
1	: 350	1.600	0,051	18
		1.930	0,10	38

* Les astérisques indiquent les expériences faites au Kymographion.

La dose toxique moyenne de Dial étant de 22 cg. par kilo, celle du Pyramidon de 35,5 cg. par kg., ces deux doses sont approximativement entre elles dans le rapport de 2 à 3.

Les toxicités de ces deux substances sont en rapport inverse de ces doses, donc comme 3 à 2.

Théoriquement, dans un mélange de 1 D. : 1.5 P., les deux corps exerceraient chacun presque la même toxicité, et une quantité donnée de mélange tuerait le lapin avec la moitié de la dose mortelle de Dial et la moitié de celle du Pyramidon, s'il y avait simplement addition des toxicités.

Nous n'avons pas expérimenté ce mélange au kymographion, mais nous y reviendrons plus tard.

Dans le tableau suivant, les chiffres indiquent, pour les différents mélanges, le pourcentage théorique de toxicité exercée par chacun des deux composants, si la supposition d'une addition simple de l'action de Dial et de Pyramidon était exacte.

Pour établir ce tableau, nous sommes parti des données suivantes :

La dose toxique moyenne du Dial pour un kilo de lapin est, comme nous l'avons établi précédemment, de 22 cg.

22cg. de Dial représentent donc 100 % de la dose toxique. Pour le Pyramidon, 35,5 de Pyramidon tuent un kilo de lapin ; donc ils figurent 100 % de cette dose.

Toute dose de Dial supérieure ou inférieure à 22 cg. par kg. peut être exprimée par un nombre de pour cent facile à calculer. (22 = 100.)

Il en est de même pour le Pyramidon, où 35,5 est rapporté à 100.

Tableau II. a.

Dans notre tableau, nous faisons figurer non pas les doses absolues de Dial ou de Pyramidon qu'il faudrait injecter pour tuer un kilo de lapin, mais les chiffres qui expriment en pour cent de la dose toxique, les quantités introduites.

En additionnant les deux chiffres, nous obtenons toujours une somme (100) qui exprime en pour cent la toxicité totale du mélange.

Tableau II. a

Mélanges		Action toxique théorique en % de	
		Dial	Pyramidon
D	P		
1 :	1	62	38
1 :	1,5	52	48
1 :	2	45	55
1 :	3	35	65
1 :	4	29	71
1 :	5	25	75
1 :	6	21	79
1 :	7	19	81
1 :	8	17	83
1 :	10	14	86
1 :	12	12	88
1 :	14	10	90
1 :	17	8,6	91,4
1 :	20	7	93
1 :	25	6	94
1 :	30	5	95
1 :	35	4,5	95,5
1 :	40	4	96
1 :	45	3,5	96,5
1 :	50	3	97
1 :	60	2,5	97,5
1 :	80	2	98
1 :	100	16 %	98,4
1 :	120	13 »	98,7
1 :	140	11 »	98,9
1 :	160	10 »	99
1 :	180	9 »	99,1
1 :	200	7 »	99,3
1 :	250	6 »	99,4
1 :	300	5 »	99,5
1 :	350	4,5 »	99,55

Tableau II. b.

Mais les résultats obtenus sont bien différents, comme nous pouvons nous en rendre compte en comparant le tableau ci-joint avec le précédent.

Pour commencer, reprenons dans ce tableau, les sept lapins expérimentés au kymographion, différenciés des autres par une astérisque.

Tableau II. b

Mélanges		Doses toxiques en % de la dose toxique de		Toxicité totale exprimée en %	Moyenne en %
		Dial	Pyramidon		
D	P				
1	1	113 109	70,4 68	183 * 177	} 180
1	1,5	109	101	210	
1	2	118 104 64	146 129 79	264 * 232 143	} 248 213 ¹
1	3	95 91	177 169	272 * 260	
1	4	95 104	237 259	332 * 363	} 348
1	5	107 117	332 363	439 * 480	
1	6	77 95	285 255	362 * 450	} 406
1	7	79 117	344 507	423 * 624	
1	8	48	501	549	549
1	10	50 62 81	310 383 501	360 445 582	} 513 463 ²
1	12	61 64	456 468	517 532	
1	14	47	411	458	458
1	17	58	614	672	672
1	20	34	417	451	451
1	25	16 34 29	242 529 451	258 563 480	} 434
1	30	15	282	297	

¹ La moyenne des 2 premières expériences suffisamment concordantes est de 248. En tenant compte de la troisième expérience, très discordante, la moyenne est de 213.

² Même remarque. Les 3 chiffres étant assez dissemblables, le chiffre entre parenthèse, moyenne des deux dernières expériences, nous paraît s'approcher de la valeur réelle, chiffre que nous considérons comme valable.

Tableau II. b (suite)

Mélanges	Doses toxiques en % de la dose toxique de		Toxicité totale exprimée en %	Moyenne en %
	Dial	Pyramidon		
1 : 35	19	417	436	436
1 : 40	5	135	140	246
	14	344	358	
	9	231	240	
1 : 45	10	282	292	292
1 : 50	3	84	87	87 ¹
	15	479	494	
	10	315	325	
1 : 60	11	406	417	440
	12	451	463	
1 : 80	1,5	73	74,5	72 ²
	1,4	68	69,4	
	10	501	511	
1 : 100	5	343	348	437
	8	518	526	
1 : 120	0,9	68	68,5	82
	1,4	107	108,4	
	1,2	90	91,2	
	0,75	56	56,7	
	1,1	84	85,1	
1 : 140	3	276	279	382
	5	479	484	
	0,8	73	74	79
	0,9	84	85	
1 : 160	1,9	197	199	199
1 : 180	0,9	107	108	108
1 : 200	0,8	107	108	108
1 : 250	0,2	68	68	68
1 : 300	0,6	118	119	119
1 : 350	0,2	51	51	51
	0,4	107	107	107

¹ La première expérience donne un résultat tout à fait inattendu.

² Deux résultats en contradiction absolue avec le troisième. Aucune moyenne raisonnable ne peut être indiquée. Les deux premiers = 72 ; le troisième = 511.

Ces chiffres indiquent nettement que pour que ces mélanges paralysent le centre respiratoire, il faut introduire deux à quatre fois plus de substances toxiques que ne ferait prévoir la théorie de l'addition simple.

Le Dial et le Pyramidon n'y renforcent jamais leurs actions toxiques, ils ne les additionnent même pas, mais ces deux corps s'affaiblissent réciproquement.

En effet, les mélanges sont tolérés à des doses extraordinaires, et qui vont en progressant quand les proportions varient de 1 D. : 1 P. à 1 D. : 7 P.

Trois fois, dans les mélanges 1 : 1, 1 : 2 et 1 : 5, la quantité mortelle de Dial a dépassé la dose toxique moyenne ; mais sans atteindre la dose letale pour un de nos lapins, qui reçut du Dial seul (28 cg. par kg. = 127 % de la dose *moyenne*.)

Deux fois, avec les mélanges 1 : 3 et 1 : 4, nous avons atteint presque la dose mortelle moyenne.

Dans ces cinq cas, le Pyramidon, quoique injecté en quantités très notables (à la dose plus que mortelle), ne paraissait pas y ajouter sa toxicité propre.

Dans les deux autres fois, 1 : 6 et 1 : 7, il fallait les trois quarts de la dose toxique moyenne de Dial et trois fois la dose mortelle de Pyramidon pour arrêter la respiration.

Il nous est impossible de donner une explication satisfaisante à ces différents résultats.

La diminution de la nocivité du mélange est presque régulière au fur et à mesure que la quantité de Dial diminue dans le mélange.

Mais nous verrons plus tard que cette règle, qui est loin d'être rigoureuse, n'est valable que jusqu'à un certain point, au-delà duquel la nocivité ira en augmentant assez irrégulièrement et avec des exceptions tout à fait imprévues.

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS

sans l'aide de l'appareil enregistreur de la pression et de la respiration

Nous avons répété nos expériences concernant la toxicité avec les mélanges déjà mentionnés de 1 D. : 1 P. jusqu'à 1 D. : 7 P., chez huit lapins, et nous y avons ajouté une expérience avec un mélange de 1 D. : 1, 5 P.

Les résultats sont en général très comparables à ceux que nous ont fournis les sept premiers lapins observés au moyen du kymographion de Ludwig.

On constate qu'il y a, comme nous l'avons vu plus haut, une diminution nette et presque régulière de la nocivité du mélange, au fur et à mesure que le Pyramidon devient prépondérant dans le mélange.

Avec la proportion 1 D. : 2 P., nous avons obtenu deux résultats assez discordants. Le lapin, avant de mourir, a reçu dans les deux cas, une quantité dépassant la dose toxique moyenne ; une fois elle était plus que doublée ; l'autre fois, elle atteignait presque 150 %. L'autopsie ne nous a pas fourni l'explication de cette différence de résistance.

Le mélange 1 D. : 7 P. s'est montré six fois moins toxique que la théorie de l'addition simple ne l'aurait pu faire supposer.

Nous verrons qu'un seul autre mélange s'est montré encore un peu moins nocif.

Les mélanges 1 D. : 8 P., 1 D. : 10 P., 1 D. : 12 P., 1 D. : 14 P., 1 D. : 17 P., 1 D. : 20 P. ne tuent qu'à la dose environ quatre fois plus forte que ne le prévoit la théorie.

Le mélange 1 D. : 17 P. s'est montré encore moins nocif que celui de 1 D. : 7 P. (Presque sept fois moins.)

Nous avons fait trois expériences avec 1 D. : 25 P. ; les trois résultats sont un peu disparates, mais malgré tout encore comparables.

1 D. : 30 P. est plus nocif que 1 D. : 35 P., mais dans des proportions qui sont relativement peu importantes.

1 D. : 40 P. a donné lieu à trois résultats, passablement dissemblables, mais la moyenne est assez comparable à ce que nous ont montré 1 D. : 30 P. et 1 D. : 45 P.

Avec le mélange 1 D. : 50 P., nous observons pour la première fois non pas une atténuation, mais un renforcement de l'action, mais seulement une fois sur trois.

1 D. : 60 P. se comporte presque comme 1 D. : 100 P., tandis que 1 D. : 80 P. fournit encore des résultats discordants : deux renforcements nets et une atténuation très forte.

Le mélange 1 : 120 fournit, sur cinq expériences, deux résultats où nous pouvons admettre plus ou moins une addition : 108 % et 91 %, moyenne 99 $\frac{1}{2}$ % (c'est la première fois que nous la constatons). Les trois autres résultats indiquent un renforcement très net puisque, en effet, 57 %, 68 % et 85 % de la toxicité totale ont tué le lapin.

Le mélange 1 : 140, injecté à quatre lapins, nous donne deux séries de deux lapins se comportant très différemment. Deux fois le mélange a été supporté à fortes doses (280 et 480 % environ des toxicités réunies), tandis que dans les deux autres fois, il y a eu nettement renforcement de l'action (74 % et 85 %).

1 : 160 expérimenté une seule et unique fois, montre encore une atténuation de presque la moitié de la toxicité prévue.

1 : 180 et 1 : 200 donnent des chiffres indiquant une addition simple, ou tout au plus une très faible atténuation.

1 : 250 essayé une fois, montre un renforcement net, et 1 : 300 un petit affaiblissement.

Enfin, 1 : 350, expérimenté deux fois, a donné deux résultats très différents : une première fois, addition simple pour ainsi dire absolue ; la seconde fois, renforcement au double.

Somme toute, sur 60 expériences, il y a eu

renforcement net de l'action dans	9 cas
addition ($\pm$ 9 %)	5 cas
affaiblissement	46 cas
	60 expériences.

Les mélanges de 1 : 1 à 1 : 45, 1 : 60 et 1 : 100 (21 mélanges) n'ont donné que des affaiblissements.

Avec les mélanges 1 : 50 (3 cas), 1 : 80 (3 cas), 1 : 140 (4 cas), 1 : 160 (1 cas), les résultats ont été contradictoires : six fois un affaiblissement très considérable, les cinq autres fois un renforcement net.

Sauf le mélange 1 : 300, qui a donné comme résultat un affaiblissement relativement peu important, les solutions de 1 : 180 à 1 : 350 montrent ou une addition simple ou un renforcement marqué.

Dans ces derniers mélanges, l'importance du Dial au point de vue de la toxicité, paraît être réduite à bien peu de chose, puisque, théoriquement, elle n'atteint pas 1 % et pourtant on observa deux fois un renforcement net, et justement là où la toxicité théorique du Dial n'était plus que de 2 ‰, le mélange eut une toxicité double.

INFLUENCE SUR LA SENSIBILITÉ GÉNÉRALE

(Réflexe cornéen)

Le sommeil anesthésique se caractérise chez les animaux par la disparition du réflexe cornéen.

En prenant le Dial seul, dont la dose mortelle moyenne est 22 cg. par kg., l'abolition du réflexe cornéen se produit à la dose moyenne de 15,5 cg. par kg., ce qui représente les $\frac{7}{10}$ de la dose mortelle.

Ce chiffre de 15,5 cg. Dial par kg. sera le point de départ de nos calculs.

En effet, dans les tableaux suivants, nous avons indiqué pour chaque mélange les quantités de Dial et de Pyramidon qui ont été injectées lors de la disparition du réflexe cornéen.

Ces quantités ont été exprimées, dans la première colonne, en centigrammes par kilo, et dans la seconde colonne, par rapport à 15,5 cg. = 100 % pour le Dial

et à 24 cg. = 100 % pour le Pyramidon.

Tableau III

Tableau III

Mélanges		Doses injectées de Dial produisant l'abolition du réflexe cornéen		Doses injectées de Pyramidon	
Dial	Pyr.	en cg. par kg.	en % de la dose moyenne 15,5	en cg. par kg.	en % de la dose moyenne 24
1	1	17 8	109,6 51,6	17 8	70,8 33,3
1	1,5	8	51,6	12	50
1	2	24 6 8	154,9 38,7 51,6	48 12 16	200 50 66,6
1	3	15 12	96,7 77,4	45 36	187,5 150
1	4	10 14	64,5 90,3	40 56	166,6 233,3
1	5	8 8	51,6 51,6	40 40	166,6 166,6
1	6	7,33 5,66	47,2 36,5	44 34	183,3 141,6
1	7	7,71 5,14	49,7 33,1	54 36	225 150
1	8	10,50	67,7	84	350
1	10	3 4,60 3,40	19,3 29,6 21,9	30 46 34	125 191,6 141,6
1	12	2,83 3,66	18,2 23,6	34 44	141,6 183,3
1	14	2,71	17,4	38	158,2
1	17	1,64	10,5	28	116,6
1	20	1,70	10,9	34	141,6
1	25	0,80 1,20 1,12	5,1 7,7 7,2	20 30 28	83,3 125 116,6
1	30	1	6,4	30	125
1	35	0,685	4,4	24	100

Tableau III (suite)

Mélanges		Doses injectées de Dial produisant l'abolition du réflexe cornéen		Doses injectées de Pyramidon	
Dial	Pyr.	en cg. par kg.	en % de la dose moyenne (15,5)	en cg. par kg.	en % de la dose moyenne (24)
1 : 40		0,65	4,19	26	108,3
		0,60	3,87	24	100
		0,70	4,5	28	116,6
1 : 45		0,555	3,5	26	108,3
1 : 50		0,36	2,3	18	75
		0,40	2,58	20	83,3
		0,64	4,12	32	133,3
1 : 60		0,433	2,78	26	108,3
		0,30	2,9	18	75
1 : 80		0,250	1,6	20	83,3
		0,325	2,09	26	108,3
		0,300	2,9	24	100
1 : 100		0,20	1,29	20	83,3
		0,20	1,29	20	83,3
1 : 120		0,166	1,07	20	83,3
		0,216	1,39	26	108,3
		0,216	1,39	26	108,3
		0,116	0,74	14	58,3
		0,216	1,39	26	108,3
1 : 140		0,157	1,01	22	91,6
		0,157	1,01	22	91,6
		0,157	1,01	22	91,6
		0,157	1,01	22	91,6
1 : 160		0,112	0,72	18	75
1 : 180		0,1	0,64	18	75
1 : 200		0,13	0,83	26	108,3
1 : 250		0,096	0,6	20	83,3
1 : 300		0,08	0,5	24	100
1 : 350		0,0457	0,29	16	66,6
		0,0686	0,44	24	100

Dans un dernier tableau, n° IV, nous avons additionné ces deux valeurs exprimées en ‰, et établi un total qui permet de nous rendre compte de l'action combinée des deux substances sur la production de l'anesthésie générale.

Tableau IV
Pour obtenir l'abolition du reflexe cornéen

Doses injectées

Mélanges		Doses injectées		Total
Dial	Pyr.	de Dial exprimée en ‰ de la dose moyenne (15,5 cg.)	de Pyramidon exprimée en ‰ de la dose moyenne (24 cg.)	en ‰ des 2 valeurs (Chiffres arrondis)
1 : 1		109,6 51,6	70,8 33,3	180,4 84,9
1 : 1,5		51,6	50	101,6
1 : 2		154,9 38,7 51,6	200 50 66,6	354,9 88,7 118,2
1 : 3		96,7 77,4	187,5 150	284,2 227,4
1 : 4		64,5 90,3	166,6 233,3	231,1 323,6
1 : 5		51,6 51,6	166,6 166,6	218,2 218,2
1 : 6		47,2 36,5	183,3 141,6	230,5 178,1
1 : 7		49,7 33,1	225 150	274,7 183,1
1 : 8		67,7	350	417,7
1 : 10		19,3 29,6 21,9	125 191,6 141,6	144,3 221,2 163,5
1 : 12		18,2 23,6	141,6 183,3	159,8 206,9
1 : 14		17,4	158,2	175,6
1 : 17		10,5	116,6	127,1
1 : 20		10,9	141,6	152,5
1 : 25		5,1 7,7 7,2	83,3 125 116,6	88,4 132,7 123,8
1 : 30		6,4	125	131,4

Tableau IV (suite)

Pour obtenir l'abolition du reflexe cornéen (suite)

		Doses injectées		Total en % des 2 valeurs (Chiffres arrondis)
Mélanges		de Dial exprimée en % de la dose moyenne (15,5 cg.)	de Pyramidon exprimée en % de la dose moyenne (24 cg.)	
Dial	Pyr.			
1 : 35		4,4	100	104,4
1 : 40		4,19	108,3	112,1
		3,87	100	103,8
		4,5	116,6	121,1
1 : 45		3,5	108,3	111,8
1 : 50		2,3	75	77,3
		2,58	83,3	85,8
		4,12	133,3	137,4
1 : 60		2,78	108,3	111
		2,9	75	77,9
1 : 80		1,6	83,3	84,5
		2,09	108,3	110,3
		2,9	100	102,9
1 : 100		1,29	83,3	84,5
		1,29	83,3	84,5
1 : 120		1,07	83,3	84,3
		1,39	108,3	109,6
		1,39	108,3	109,6
		0,74	58,3	59,04
		1,39	108,3	109,6
1 : 140		1,01	91,6	92,61
		1,01	91,6	92,61
		1,01	91,6	92,61
		1,01	91,6	92,61
1 : 160		0,72	75	75,72
1 : 180		0,64	75	75,64
1 : 200		0,83	108,3	109,1
1 : 250		0,6	83,3	83,9
1 : 300		0,5	100	100,5
1 : 350		0,29	66,6	66,89
		0,44	100	100,44

Le mélange 1 : 1 devrait théoriquement, s'il y a simple addition des effets, abolir le réflexe avec la dose de 9,5 cg. par kg. de chacun des deux corps (100,8 %).

9,5 cg. de *Dial* = 61 % de la dose de *Dial* abolissant ce réflexe.

9,5 cg. de *Pyramidon* = 39 % de la dose de *Pyramidon* abolissant ce réflexe.

Or, nous avons obtenu deux résultats assez différents : une fois, il a fallu injecter 17 cg., la seconde fois, 8 cg. seulement par kilo, ce qui fait 180 % et 85 % (moyenne 132 %) ; une fois, il y a atténuation, l'autre fois, exaltation de l'influence anesthésique.

Le mélange 1 D. : 1,5 P. se comporte rigoureusement selon la théorie : 8 cg. de *Dial* sont injectés en même temps que 12 cg. de *Pyramidon*. Or, 8 cg. de *Dial* représentent presque exactement le 50 % de la dose anesthésique, et 12 cg. de *Pyramidon*, la moitié de la dose moyenne de ce corps capable de faire disparaître le réflexe cornéen.

La solution renfermant 1 D. : 2 P. a été injectée à trois lapins, dont deux ont perdu le réflexe cornéen, déjà à la dose de 6 et 8 cg. de *Dial* par kilo, et respectivement 12 et 16 cg. de *Pyramidon*, ce qui donne une somme de 88 % et 118 % (moyenne 103 % de la dose habituelle).

Le troisième lapin montre l'abolition de ce réflexe après administration de 24 cg. de *Dial* (154 %) et de 48 cg. de *Pyramidon*, c'est-à-dire le double de la dose normale (200 %). La somme des deux termes s'élève à 354 %, ce qui signifie que les deux médicaments s'affaiblissent au point de perdre plus de $\frac{2}{3}$ de leurs actions ($\frac{5}{7}$).

Les mélanges de 1 de *Dial* pour 3, 4, 5, 6, 7 de *Pyramidon* ont la même propriété, mais l'affaiblissement est moins accusé, c'est-à-dire l'anesthésie de la cornée n'est obtenue que par doses partielles dépassant en chiffres arrondis de 100 à 170 % les chiffres établis antérieurement.

En faisant abstraction du lapin qui avait reçu le mélange de 1 D. : 8 P., et qui se comportait toujours de manière anormale, nous pouvons dire que, au fur et à mesure que la proportion

de Dial diminue, l'abolition du réflexe dépend de plus en plus de la teneur du mélange en Pyramidon, mais le Dial garde toutefois une certaine action et qui n'est nullement négligeable.

Ainsi les mélanges de 1 D. : 100 P. jusqu'à 1 D. : 180 P., de même que celui de 1 D. : 250 P. abolissent le réflexe cornéen avec des doses plus petites que ne le faisait prévoir le calcul théorique.

Dans les mélanges de 1 D. : 200 P. et 1 D. : 300 P., on peut supposer que le Dial ait perdu toute influence ; mais, chose peut être exceptionnelle, le mélange 1 D. : 350 P. nous fournit encore un résultat où la quantité infime de Dial (un peu plus de 2,5 ‰ de la dose anesthésiante) paraît exalter l'action du Pyramidon dont les $\frac{2}{3}$ de la dose habituelle ont déjà produit la perte du réflexe cornéen.

La dose de Pyramidon correspondant à environ 70 % de la dose anesthésiante, a provoqué l'abolition du réflexe cornéen, quand elle était additionnée de 109 % (1 D. : 1 P.), de 2-3 % (1 D. : 50 P. et 1 D. : 60 P.), de 7 % (1 D. : 160 P.), de 6 % (1 D. : 180 P.) et de 2,9 ‰ (1 D. : 350 P.).

Nous renonçons à déduire de ces chiffres une loi, ou même une règle.

Si les mélanges expérimentés paraissent perdre partiellement leurs qualités anesthésiques, quand la proportion de Dial est descendue à certains chiffres, comme nous l'avons vu plus haut, il reste suffisamment de résultats paradoxaux pour rendre impossible toute explication rationnelle.

Ce qui nous étonne, c'est de n'avoir trouvé, dans nos 60 expériences, que 15 fois un renforcement de l'action anesthésiante par le mélange des deux substances, et encore ce renforcement était généralement assez modeste.

Une fois seulement l'anesthésie a été obtenue avec une quantité du mélange 1 D. : 120 P., dont le Pyramidon n'aurait fourni théoriquement que 58 % de la dose anesthésique, et le Dial 7 ‰, donc ensemble 58,7 % ; dans ce cas le renforcement est réel, et c'est le plus marqué des renforcements constatés.

D'autres mélanges au nombre de 5, (1 D. : 350 P., 1 D. : 180 P., 1 D. : 160 P., 1 D. : 60 P., 1 D. : 50 P.), où la proportion de Dial ne fournit que 3 ‰ à 3 % de son effet anesthésique, et le

Pyramidon 67⁰/₀ à 75⁰/₀, offrent encore des exemples d'un renforcement de 33-50⁰/₀ environ.

Dans les 9 autres cas, le renforcement n'est que de 17⁰/₀ environ.

Tout le reste des expériences, comprenant des mélanges très divers de 1 D. : 1 P. jusqu'à 1 D. : 45 P. nous donne des résultats qui ne se comprennent que si nous admettons un affaiblissement réciproque des actions anesthésiantes.

Done, pour *résumer* tout ce qui précède, dans 15 cas, il y a eu addition pure et simple (effet 90⁰/₀ à 110⁰/₀) si nous admettons une variation de ± 10 .

Dans 15 cas, un renforcement de l'action dont l'importance varie de 12 à 33⁰/₀, et une fois un renforcement de 66⁰/₀ environ.

Dans les 30 autres expériences, nous constatons un affaiblissement net de l'action, c'est-à-dire qu'il faut une quantité double et même plus, de la dose théorique, pour produire l'abolition du réflexe oculaire.

Nos résultats : 25⁰/₀ renforcement

25⁰/₀ addition

50⁰/₀ affaiblissement

sont donc de 3 catégories, et les cas où nous avons constaté un affaiblissement de l'effet anesthésique sous l'influence simultanée des deux corps, représentent à peu près la moitié de nos expériences.

Ce sont surtout, mais non exclusivement les mélanges renfermant une forte dose de Dial qui donnent ce résultat qui nous paraît paradoxal.

Les mélanges dans lesquels le Dial n'est représenté que par une quantité faible ou minime, nous ont fourni le plus grand nombre de résultats où l'action paraît nettement renforcée. Mais ce renforcement n'est malgré tout jamais très prononcé, ce n'est pas une vraie multiplication puisque l'effet que l'on pouvait prévoir en admettant une addition n'est dépassé que de 66⁰/₀ au maximum.

INFLUENCE SUR LA PRESSION.

La pression, comme l'ont montré les trois expériences de M. le Professeur Wiki, varie relativement peu sous l'influence du Dial seul, jusqu'à la période qui précède immédiatement la mort. Lorsque l'anesthésie de la cornée s'établit, la pression n'a baissé que de 5 à 20% au maximum.

Or, dès que le Pyramidon est en proportion double, triple, etc. de celle du Dial, nous constatons que l'abaissement de la pression s'accroît. Le mélange le plus nocif à ce point de vue a été celui où la proportion était de 1 D. : 4 P. ; au moment de l'abolition du réflexe cornéen, (10 cg. Dial par kg.), la pression n'accusait plus qu'un bon tiers de sa valeur initiale.

Les mélanges 1 D. : 5 P., 1 D. : 6 P., 1 D. : 7 P. et spécialement ce dernier influencent moins fortement la pression.

Le tableau ci-contre permet de suivre l'état de la pression au cours des 3 expériences faites avec le Dial seul, puis celui des 7 lapins expérimentés avec les mélanges de 1 D. : 1 P. à 1 D. : 7 P.

Tableau V

Dial seul et mélanges 1 D. : 1 P. à 1 D. : 7 P.

Le Pyramidon seul, qui est un vaso-constricteur central et même un agent convulsivant si la dose est suffisante, fait le plus souvent monter la pression, laquelle ne baisse guère pendant toute la durée de l'expérience.

Au moment où le Pyramidon tue l'animal par l'arrêt de la respiration, la pression est en général normale ou très légèrement au-dessous de la pression initiale.

L'addition de Dial change d'une part les courbes de la pression, et d'autre part la toxicité du Pyramidon.

Le tableau suivant est établi comme le précédent mais se rapporte au Pyramidon seul et aux mélanges 1 D. : 1 P. à 1 D. : 7 P.

Tableau V

Pression au moment où le lapin avait reçu la dose (par kilo) indiquée de Dial.

Pression initiale en mm. de Hg	5 cgD	10 cgD	15 cgD	20 cgD	25 cgD
Dial pur					
I + 108	112	105	100 + ¹ 18 cg.		
II + 96	95	92	92	88 + ¹	
III + 100	95	98	81	80	72 : 50 + ¹ 28 cg.
Mélanges D P					
1 : 1 + 114	94 (5)	89 (10)	87 (15)	76 (20)	47 + ¹ (25)
2 94	80 (10)	65 (20)	46 (30)	38 (40)	47 + 26 cg. (56)
3 > 100	87 (15)	80 (30)	57 (45)	65 (60)	60 + 21 cg. (63)
4 + 100	61 (20)	44 (40)	35 (60)	36 (80)	45 + 21 cg. (84)
5 + 90	68 (25)	50 (50)	45 (75)	43 (100)	45 + 23,6 cg. (118)
6 + 85	81 (30)	56 (60)	75 (90)		72 + 17 cg. (102)
7 100	95 (35)	80 (70)	69 (105)		70 + 17,4 cg. (122)

Les chiffres entre parenthèses sont les quantités de Pyramidon en cg. correspondant aux doses de Dial indiquées au haut de chaque colonne.

Le minimum de la pression observé au cours de nos expériences a été, pour ces différents mélanges :

36 mm.	à la dose de 22	cg. de Dial par kilo pour	1D : 2P
50 "	"	"	" D : 3P
31 "	"	"	" 1D : 4P
40 "	"	"	" 1D : 5P
50 "	"	"	" 1D : 6P
69 "	"	"	" 1D : 7P

+ = mort.

Tableau VI

D'après ce tableau (p. 38), le mélange 1 D. : 1 P. s'est montré rapidement nocif pour le cœur en abaissant plus fortement la pression que ne le faisait le Dial seul dans nos trois expé-

riences. La présence de Pyramidon qui a la dose de 25 cg. par Kg. n'exerce aucune influence dépressive notable sur la pression, n'a pas empêché dans ce cas, le cœur, de fléchir. Mais notons que le lapin est mort par arrêt de la respiration. La solution renfermant 1 D. : 2 P., tout en exerçant une action très forte sur la pression, permet l'introduction de $1\frac{1}{2}$ fois environ de la dose mortelle de Pyramidon (146% de la dose moyenne).

Le mélange 1 D. : 3 P. influence un peu moins la pression que le précédent et ne tue que quand la dose de Pyramidon a atteint 177% de la dose normalement létale.

Le mélange 1 D. : 4 P. est le plus nocif pour la pression, mais par contre il permet une assez longue survie, puisque, en effet, le lapin n'est tué que quand le Pyramidon a atteint 236% de la dose mortelle.

Les autres mélanges renfermant proportionnellement de moins en moins de Dial, font baisser de moins en moins puissamment la pression, tout en devenant moins prompts à arrêter la respiration.

Le mélange 1 D. : 7 P. ne fait jamais baisser la pression au-dessous de 70% de sa valeur primitive, jusqu'à la période précédant immédiatement la mort, qui ne survient qu'après injection de $3\frac{1}{2}$ fois la dose mortelle habituelle (344%) de Pyramidon.

Cette proportion de 1 : 7, qui, entre parenthèses, est celle de la « Cibalgine », paraît réellement très avantageuse.

Donc, en résumé, l'addition du Dial au Pyramidon fait tolérer une très forte quantité de Pyramidon, mais ce dernier n'empêche pas un abaissement plus ou moins considérable de la pression, abaissement qui est toujours plus accusé qu'après injection de Dial seul, et qui est très spécialement prononcé avec le mélange 1 : 4 (69%).

En continuant des recherches semblables avec des solutions dans lesquelles la proportion de Dial serait encore plus petite, nous aurions peut-être trouvé un mélange qui n'influencerait plus la pression, tout en restant moins toxique pour le centre respiratoire.

Tableau VI

Pression au moment où le lapin avait reçu

Pression initiale en mm.	5 cgP	10 cgP	15 cgP	20 cgP	25 cgP	30 cgP	35 cgP	40 cgP
Pyramidon pur								
I 106	115	109	114	105	106	110	105	+ 32 cg.
II ± 120	115	128	121	120	105	100	100	105 +
Mélanges 1 P								
I : 1 + 114	94 (5)	89 (10)	87 (15)	76 (20)	47 + (25)			
I : 2 94	90 (2,5)	80 (5)	76 (7,5)	65 (10)	56 (12,5)	46 (15)	37 (17,5)	38 (20)
I : 3 + 100	100 (1,66)	95 (3,3)	87 (5)	89 (6,6)	85 (8,3)	80 (10)	70 (11,6)	66 (13,3)
I : 4 ± 100	85 (1,25)	90 (2,5)	70 (3,5)	61 (5)	52 (6,25)	54 (7,5)	47 (8,75)	44 (10)
I : 5 ± 90	88 (1)	92 (2)	84 (3)	76 (4)	68 (5)	60 (6)	56 (7)	52 (8)
I : 6 ± 85	89 (0,83)	85 (1,6)	84 (2,5)	84 (3,3)	82 (4,16)	81 (5)	78 (5,83)	75 (6,6)
I : 7 100	90 (0,71)	94 (1,42)	90 (2,14)	86 (2,85)	85 (3,57)	91 (4,28)	95 (5)	91 (5,7)

Les chiffres entre parenthèses sont les quantités de Dial en cg. correspon-

INFLUENCE SUR LES CONVULSIONS.

Le Dial ne produit, comme nous l'avons vu au début de notre travail, qu'une simple et légère hyperexcitabilité au commencement de l'expérience, mais jamais de convulsions.

Il en est tout autrement du Pyramidon. Par injections de Pyramidon seul, les convulsions éclatent par accès à la dose de 14 à 18 cg. par kilo dans trois cas, et une fois, après injection de 28 cg. par kilo (moyenne 20 cg. environ), donc longtemps avant que la dose mortelle ne soit atteinte.

Les mélanges 1 D. : 1 P., 1 D. : 2 P. : 1 D., 3 P., qui ont pourtant introduit dans l'organisme 25, 52 et 63 cg. de Pyramidon par

la dose (par kilo) indiquée de *Pyramidon*.

Tableau VI

50 cgP	60 cgP	70 cgP	80 cgP	90 cgP	100 cgP	110 cgP	120 cgP
7 53 + 5 cg. (25) (26)							
50 (16,6)	65 60 + 63 cg. (20) (21)						
40 (12,5)	35 (15)	32 (17,5)	36 45 + 84 cg. (20) (21)				
50 (10)	46 (12)	46 (14)	44 (16)	41 (18)	43 (20)	43 45 + 118 cg. (22) (23,6)	
68 (8,3)	56 (10)	52 (11,6)	52 (13,3)	75 (15)	75 71 + 102 cg. (16,6) (17)		
95 (7,14)	86 (8,57)	80 (10)	77 (11,4)	71 (12,85)	69 (14,28)	71 (15,7)	70 122 cg. (17,4)

dant aux doses de *Pyramidon* indiquées au haut de chaque colonne.

kilo, n'ont pas produit de convulsions, la quantité de *Dial* ajoutée ayant été suffisante pour contre-balancer cet effet du *Pyramidon*.

Avec 1 D. : 4 P., des convulsions ont été notées, mais avec des doses très variables, 18 et 72 cg. par kilo.

1 D. : 5 P., 1 D. : 6 P., 1 D. : 7 P., 1 D. : 8 P., font apparaître des convulsions tardivement, le *Dial* diminue nettement l'action convulsivante du *Pyramidon*, ce qui était à prévoir.

De 1 D. : 10 P. à 1 D. : 14 P., action irrégulière, en général retardante.

De 1 D. : 17 P. à 1 D. : 40 P. action irrégulière aussi, tantôt un peu retardante, tantôt favorisante.

A partir de 1 D. : 45 P., le Dial dont la quantité diminue de plus en plus, paraît hâter l'apparition des convulsions qui éclatent en effet déjà à la dose de 6, 8, 10, exceptionnellement 12 à 14 cg. par kilo.

Ces faibles doses de Dial paraissent donc capables d'exalter la propriété convulsivante du Pyramidon, tandis que les moyennes la retardent et les fortes la suppriment.

SALIVATION ET LARMOIEMENT.

L'injection d'une solution de Dial seul n'a jamais provoqué ni salivation ni larmoiement : avec le Pyramidon, une seule expérience donna, avec 22 cg. par kilo, de la salivation.

Sous l'influence de l'injection simultanée de Dial et de Pyramidon, nous constatons que la salivation a manqué après l'injection des mélanges 1 D. : 1 P., 1 D. : 1,5 P., 1 D. : 2 P., 1 D. : 3 P., 1 D. : 4 P., et 1 D. : 6 P., quoique les doses de Pyramidon injectées aient dépassé jusqu'à presque 4 fois la dose habituellement mortelle.

Sauf de très rares exceptions, les autres mélanges l'ont produite, le plus souvent à des doses de Pyramidon un peu supérieures ou inférieures à 22 cg. par Kg. (14 à 30); exceptionnellement à des doses bien plus fortes.

L'influence de l'association du Dial n'est nullement visible, si elle existe.

Quant au *larmoiement*, il va en général de pair avec la salivation, mais ce n'est pas toujours le cas ; notons encore son absence sous l'influence des mélanges 1 D. : 1 P., 1 D. : 1, 5 P., 1 D. : 2 P., 1 D. : 3 P., 1 D. : 4 P. et 1 D. : 6 P.

Le plus souvent, l'apparition du larmoiement se fait quand la dose est autour de 27 cg. par kilo de Pyramidon.

Ici encore, aucune influence du Dial ajouté au Pyramidon n'est apparente.

Dans le tableau VII suivant, nous avons indiqué en centigrammes les quantités de Pyramidon par kilo, produisant soit la salivation, soit le larmoiement, mais de nos 31 mélanges, nous n'avons cité que ceux qui ont produit ces effets.

Tableau VII

Mélanges		Quantités de Pyramidon, indiquées en cg. par kilo injectées lors de l'apparition	
Dial	Pyr.	de la salivation	du larnoiement
1 :	5	30	30
1 :	7	38 0	44 42
1 :	8	142 (anormal)	22
1 :	10	32 64 20	26 18 32
1 :	12	26 34	30 26
1 :	14	32	32
1 :	17	24	20
1 :	20	36	14
1 :	25	18 26 16	0 12 18
1 :	30	24	24
1 :	35	22	0
1 :	40	20 24 46	20 24 30
1 :	45	16	12
1 :	50	22 28 24	14 20 24
1 :	60	18 18	80 14
1 :	80	16 14 16	0 12 24
1 :	100	16 18	40 14

Tableau VII (suite)

Mélanges		Quantités de Pyramidon, indiquées en eg. par kilo injectées lors de l'apparition	
Dial	Pyr.	de la salivation	du larmolement
		0	32
1 : 120		0	38
		18	0
		26	20
1 : 140		22	16
		18	12
		22	14
1 : 160		18	48
1 : 180		14	12
1 : 200		24	0
1 : 250		0	18
1 : 300		26	14
1 : 350		32	0

CONCLUSIONS

Les injections intraartérielles, chez le lapin, de Dial et de Pyramidon, associés à des titres très divers, allant de 1 D. : 1 P. jusqu'à 1 D. : 350 P., nous ont permis d'énoncer les conclusions suivantes :

1) *Toxicité.*

Dans nos 60 expériences, 9 fois le mélange s'est trouvé plus toxique que ne le ferait prévoir la toxicité de ses composants (mais l'augmentation de cette toxicité n'a jamais dépassé 100 %).

Il y a eu simple addition des deux toxicités dans 5 cas, et dans 46 cas, l'association a produit un affaiblissement net qui,

dans certains cas, allait jusqu'au sixième de la valeur théorique.

Il nous a été impossible de déduire de ces faits, une règle générale.

2) *Sensibilité générale* (Abolition du réflexe cornéen).

L'action anesthésiante du mélange a été exaltée dans un quart des cas, affaiblie dans la moitié des cas et s'est trouvée conforme à la somme des actions exercées isolément par les deux substances, dans un quart seulement des cas.

Aucune règle générale embrassant la totalité des faits, ne peut être établie.

3) *Pression sanguine.*

L'association Dial-Pyramidon produit un abaissement de la pression plus prononcé que celui qu'entraînerait la dose correspondante de Dial seul.

Le vaso-constricteur Pyramidon est donc incapable de corriger l'abaissement produit par le Dial, quand le mélange renferme plus de Pyramidon que de Dial.

Des doses relativement fortes de Pyramidon (3 à 3 1/2 fois la dose mortelle), en présence de Dial associé, ont permis de voir descendre la pression parfois jusqu'à environ 30-40% de sa valeur, chose que l'on ne voit jamais après injection de Pyramidon seul.

Il nous a été impossible de faire entrer dans une règle simple la diversité des résultats observés.

4) *Réflexivité.*

L'action convulsivante du Pyramidon est supprimée par le Dial, tant que ce dernier représente dans le mélange au moins 33% de la quantité de Pyramidon.

Dans les mélanges de 1 D. : 4 P. à 1 D. : 14 P., le Dial retarde l'apparition des convulsions.

De 1 D. : 17 P. à 1 D. : 40 P., nous observons tantôt un retard, tantôt une apparition précoce des secousses convulsives, sans que nous ayons pu en discerner les causes.

A partir de 1 D. : 45 P., la quantité de plus en plus faible de Dial favorise, dans la majorité des cas, mais sans suivre une règle apparente, l'éclosion des mouvements convulsifs. On en observe dans quelques cas avec une dose qui n'atteint pas la moitié de la dose convulsivante ordinaire de Pyramidon.

5) *Sécrétions.*

L'exagération de la salivation et du larmoiement absente du tableau de l'intoxication par le Dial, apparaît normalement au cours de l'intoxication par le Pyramidon. Elle ne paraît pas être nettement influencée par la présence de Dial, quelle qu'en soit la proportion.

BIBLIOGRAPHIE

- Bürgi* : Münchner Wochenschrift, 1911, page 968 ; Therapeutische Monatshefte, 1910, page 306, 1912, page 885, 1913, page 736 ; Die Wirkung der Arzneigemische (Rektoratsrede, 1913) ; Therapie der Gegenwart, 1925, pages 145, 302, 306 ; Ueber Veramon und meine Arzneikombinationsregel (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1926, page 1033).
- Fühner* : Münchner Wochenschrift, 1911, pages 179, 299 ; Klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 33, page 1537.
- **Læwe* : VIII. Mitteilung : Wirkungen von Diäthylbarbitursäure p. Kresotinsäure-Codeingemischen.
- **Læwe und Minschnek* : Ueber Kombinationswirkungen.
I. Mitteilung : Hilfsmittel der Fragestellung.
- **E. Käer und S. Læwe* : II Mitteilung : Wirkungen von Diäthylbarbitursäure Pyramidon-Gemischen.
III. Mitteilung : Die Wirkungsvariationen in Veronal-Antipyrin-Gemischen.
IV. Mitteilung : Die Wirkungsvariationen im Gemisch Veronal-Phenazetin.
- **Læwe, Käer und Minschnek* :
VII. Mitteilung : Grundlagen der Prüfung von drei Pharmakamischungen : « Anwendung auf Phenazetin - Azetylsalizylsäure - Codeinmischungen ».
- Kaiser Petersen* : « Ueber Kombinationstherapie » ; Therapie der Gegenwart, 1923, page 217 ; Presse médicale, 1924, page 700.
- Starkenstein* : « Antagonismus und Synergismus » ; Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1926, p. 1034.
- Edg. Zunz* : Eléments de pharmacodynamie générale.

* (Archiv für experimentelle Pathologie, und Pharmakologie 1925, 1926, 1927).

